

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Утєвської Ольги Михайлівни

**«Генофонд українців за різними системами генетичних маркерів:
походження і місце на європейському генетичному просторі»**

представленої на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за
спеціальністю 03.00.15 – генетика

Актуальність обраної теми. Дослідження, проведені в дисертаційній роботі «Генофонд українців за різними системами генетичних маркерів: походження і місце на європейському генетичному просторі» Утєвської Ольги Михайлівни присвячені вивченню характеристики генофонду населення регіональних популяцій України є вкрай актуальними в контексті загальносвітових досліджень популяцій, що населяють різні країни та відносяться до різних етнічних груп. Особливим поштовхом до розвитку таких досліджень стали відкриття поліморфізму ДНК, що дозволило визначити молекулярні маркери геному. З іншого боку, важливим підґрунтям розвитку досліджень генофонду різних популяцій людини стало відкриття повної нуклеотидної послідовності геному людини. Використання новітніх молекулярно-генетичних методів дослідження міжіндивідуального поліморфізму нуклеотидної послідовності ДНК дозволило сформувати низку міжнародних проектів і, зокрема: Human Genetics Diversity, Human Variome Project, International HapMap Project і 1000 Genomes Project. В цьому аспекті, дослідження, проведені Ольгою Утєвською, які спрямовані на характеристику генофонду населення різних регіонів України та порівняльний аналіз досліджуваних генетичних характеристик з результатами, отриманими для інших європейських та євразійських популяцій, слід вважати вкрай актуальними. Необхідно зазначити, що дослідження особливостей генофонду населення України були розпочаті ще на початку 2000 років, і саме тоді були отримані перші важливі дані стосовно характеристик генетичного різноманіття в популяціях українців з використанням міні- та мікросателітних аутосомальних ДНК-маркерів, мікросателітних маркерів Y-хромосоми (Кравченко та ін. 2002) та маркерів мітохондріальної ДНК (V Malyarchuk, 2001). Проте, слід зазначити, що ці перші дослідження були обмежені можливостями детального аналізу генофонду українців, оскільки на той час ще не існувало такого широкого спектру ДНК-маркерів, який існує на сьогодні в світі. В роботі Ольги Утєвської для аналізу генетичних особливостей населення різних регіонів України якраз і була реалізована можливість використання широкого арсеналу молекулярно-генетичних маркерів мононуклеотидних поліморфізмів ДНК та поліморфізму повторюваних послідовностей мікросателітних локусів Y-хромосоми. Також важливим елементом дослідження був аналіз нуклеотидної послідовності певних ділянок мітохондріальної ДНК і, нарешті, повногеномний аналіз нуклеотидної послідовності ДНК декількох індивідів з популяції України. Використання такого широкого арсеналу молекулярних маркерів, поряд з сучасним програмним забезпеченням для генетико-статистичного аналізу популяцій, дозволило дисертанту значно розширити та

поглибити знання про генетичні особливості українців. Використання методу реконструкції «предкових» гаплогруп і гаплотипів, який базується на визначенні частоти та темпів виникнення мутацій, в досліджених послідовностях ДНК дозволив сформуватися напрямку, який називається генна археологія. Саме такий підхід дозволив Ользі Утевській зробити певні історичні реконструкції, щодо формування генофонду населення сучасної України, у порівнянні з процесами, які вплинули на формування генофонду сучасних популяцій країн Європи і Євразії, що визначає актуальність проведеного дисертантом дослідження.

Достовірність і обґрунтованість результатів наукових положень і висновків. Наукові положення, висновки, теоретичне та практичне значення дисертації впливають з проведеного автором аналізу результатів генетичних досліджень, проведених в дисертаційній роботі, а також отриманих в результаті досліджень цілої низки наукових колективів під час вивчення спектру і частоти селективно-нейтральних ділянок нуклеотидної послідовності ДНК українців чоловічої статі з використанням маркерів які сформовані в гаплогрупи та гаплотипи Y-хромосоми, а також мтДНК. При дослідженні були використані сучасні молекулярно-генетичні методи дослідження, програмне забезпечення для статистичної обробки результатів популяційно-генетичних досліджень. Висновки ґрунтуються на значному обсязі експериментальних досліджень проведених автором у співробітництві з іншими дослідниками та порівняльному аналізі результатів отриманих дисертантом з даними, опублікованими у світовій науковій літературі.

Для реалізації поставленої в дисертаційній роботі О.Утевської мети виконувалися завдання, які відображають стратегію і методологію роботи. Дисертантка брала участь у експедиціях по збору зразків крові та анкетування осіб, залучених до проекту, виконувала виділення та очищення препаратів ДНК та частини молекулярно-генетичних досліджень. Нею було проведено аналіз всього масиву отриманих молекулярно-генетичних даних, проведено генетико-статистичний та порівняльний популяційно-генетичний аналіз саме на базі ґрунтового статистичного аналізу та порівняльного аналізу власних та літературних даних і були сформульовані висновки до дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота пов'язана із виконанням НДР кафедри генетики і цитології біологічного факультету Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна «Популяційна генетика людини»; тема дисертації затверджена на засіданні ради біологічного факультету ХНУ, протокол № 8 від 18 березня 2011 року. Лабораторні дослідження проводилися на базі лабораторії популяційної генетики людини Медико-генетичного наукового центру РАМН (м. Москва, Росія, зав. лаб. – д.б.н., проф. О.В. Балановська), групи геномної географії Інституту загальної генетики імені В.І.Вавілова (м. Москва, Росія, зав. лаб. – д.б.н. О.П. Балановський), групи еволюційної генетики Естонського біоцентру (м. Тарту, Естонія, керівник – акад. Р. Віллемс). Робота виконувалася в рамках міжнародної програми «Генографія» у співпраці з регіональним центром Північної Євразії (кер. – проф. О.В. Балановська), відповідно до наукового проекту фонду фундаментальних досліджень ХНУ

імені В.Н. Каразіна «Вивчення генофонду слов'янських і неслов'янських популяцій України» (2012), за двостороннім україно-російським науковим проектом Державного фонду фундаментальних досліджень України «Генофонд, філогеографія і генографія двадцяти популяцій України і півдня Росії: аналіз аутосомних маркерів ДНК-ідентифікації, SNP и STR маркерів Y-хромосоми» (2013-2014 pp.) (Ф53.4 / 071).

Новизна та практична значимість результатів дисертаційного дослідження.

Автором отримано нові результати в галузі популяційної генетики, зокрема в такому її важливому підрозділі, як геногеографія. Наукова новизна дисертаційної роботи Утевської О.М. полягає в тому, що на основі аналізу результатів власних досліджень отримані нові ґрунтовні дані про склад генофонду населення України. Автором доведено, що спектр та частота гаплогруп та мікросателітних гаплотипів Y-хромосоми українського населення характеризується високою генетичною різноманітністю. Визначена низька диференціація цих показників. Охарактеризовано локалізації генетичної схожості і побудовано дендрограми генетичної кластеризації населення різних регіонів України, розраховані генетичні відстані між ними з використанням поліморфних маркерів Y-хромосоми та гаплотипами мтДНК. На підставі обмеженої кількості досліджень виокремлено компоненти, що характеризують генофонд українців за аутосомами та окреслено його внесок у структуру сучасного генофонду країн Європи та стародавніх європейських популяцій. Створена чисельна та задокументована колекція зразків ДНК індивідів з різних регіонів України є одним з найбільших досягнень дисертаційної роботи, оскільки вона дозволяє продовжувати дослідження генофонду та, зокрема, генетичного навантаження в популяціях різних регіонів України, а отримані в ході роботи генетичні характеристики українців увійшли до відкритих світових Баз даних і можуть бути використані для подальших досліджень.

Оцінка наукової та літературної якості складу матеріалу і стилю дисертації та автореферату. Дисертація О.М.Утевської оформлена згідно з вимогами ДАК України. Робота написана в традиційному стилі, викладена на 332 сторінках друкованого тексту складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, узагальнення, висновків, переліку використаних джерел та 39 сторінок додатків. Текст ілюстрований 81 рисунком та 56 таблицями. Список використаної літератури налічує 345 найменувань, посилання зроблено, в основному, на наукові публікації останніх років. Дисертаційна робота написана у науковому стилі російською мовою.

У **ВСТУПІ** дисертантка обґрунтувала актуальність роботи, мету і завдання дослідження, наукову новизну та практичне значення отриманих результатів. Показано зв'язок з науковими програмами і темами. Відзначила особистий внесок у виконання роботи, участь інших науковців у проведеному

дослідженні, надала інформацію про апробацію результатів дослідження, які було висвітлено у публікаціях та у доповідях на вітчизняних та закордонних конференціях за темою дисертаційної роботи.

У Розділі 1 – **ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ** проведено аналіз публікацій за тематикою досліджень, що проводилися у ході виконання дисертації. Хотілося б зазначити, що частина тексту цього розділу містить матеріал науково-популярного змісту і не завжди віддзеркалює ґрунтовного критичного аналізу наукової літератури, опублікованої за тематикою.

У підрозділі **1.4. Генетические маркеры в популяционно-генетических исследованиях украинцев** – стор.40-41 дисертантка проводить аналіз досліджень за різними системами поліморфних маркерів ДНК, які були проаналізовані серед населення України. Проте, дисертантка не наголошує в своєму аналізі цитованих публікацій, які з цих досліджень проводились за схемою випадок-контроль і були спрямовані на встановлення чинників спадкової схильності до розвитку мультифакторних захворювань і не відокремлює результати таких досліджень від аналізу селективно-нейтральних міні- та мікросателітних локусів. Окрім того, дисертантка детально не аналізує в цьому розділі цитовані нею публікації в яких поліморфізми ДНК виступають в якості маркерів зчеплення з мутантними генами, а якраз саме в цих публікаціях за допомогою методів імітаційного моделювання і було встановлено час виникнення (потрапляння) мутацій тяжких спадкових захворювань на територію сучасної України. Недоліком цього розділу також слід вважати той факт, що значний обсяг матеріалу подається взагалі без посилань на першоджерела (стор. 16,17).

З іншого боку, в позитивному сенсі, необхідно зазначити аналіз літератури, викладений в підрозділах **1.2.4. STR МАРКЕРЫ И ГАПЛОТИПЫ У ХРОМОСОМЫ** та **1.2.5. ПОЛИМОРФИЗМ У ХРОМОСОМЫ В ЕВРОПЕЙСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ** матеріали цього підрозділу безпосередньо стосуються результатів власних досліджень дисертантки і, напевно, саме тому виписані дуже детально, ґрунтовно і цікаво.

У Розділі 2 – **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ** автор наводить детальний опис генетико-статистичного аналізу з деталізацією використаних пакетів програм, проте, набагато слабшим виглядає опис молекулярно-генетичних методів де автор дуже обмежено описує і зовсім не ілюструє результати дослідження SNP поліморфізмів, що проводилися методом TaqMan і навіть не зазначає про те, що аналіз мікросателітних локусів Y-хромосоми проводили з використанням методу фрагментного аналізу на капілярному секвенаторі, який також потребує відповідного програмного забезпечення набір Y-filer є лише набором реагентів для такого аналізу. Також не зрозуміло, що мається на увазі під проведенням біохімічним аналізом про який не йдеться в жодному з експериментальних розділів дисертації.

У Розділі 3 – **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ** викладені результати аналізу власних досліджень. У підрозділах **3.1 Полиморфизм Y хромосомы в**

популяціях українців та **3.5 Филогенетический и картографический анализ гаплогрупп Y хромосомы** – міститься аналіз спектру і частоти гаплогруп та гаплотипів Y-хромосоми як в регіональних популяціях України, так і в сумарній популяційній вибірці, досліджуваної дисертанткою. Було проведено аналіз генетичного різноманіття за аналізованими локусами. Проаналізовано особливості розподілу за варіантами Y-гаплогруп та Y-гаплотипів та лініями мтДНК. У підрозділі **3.7 Генофонд украинцев по геномным аутосомным данным в контексте евразийского окружения** – наведено результати широкомасштабного дослідження з використанням повногеномного секвенування 200000 SNP проте, серед цієї великої когорти українці були представлені малочисельною групою (9 індивідів). Саме тому викладені положення не видаються ґрунтовними і є лише результатами попереднього аналізу.

У Розділі 4 – **АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ** – дисертантка підсумувала та узагальнила отримані результати, висунула гіпотези, що належним чином рекомендує її як здобувача на наукову ступінь доктора біологічних наук. Висновки, які зроблені дисертантом, в цілому віддзеркалюють поставлену мету і ґрунтуються на результатах дослідження, підтверджених ґрунтовним статистичним аналізом власних експериментальних даних, а також порівняльному аналізі власних даних з результатами, отриманими іншими дослідниками. Проте, хотілося б зазначити, що вони викладені у формі, яка скоріше виглядає як описова, а не є підсумковою і стверджувальною.

Відповідність автореферату змісту дисертації: Автореферат повністю відповідає тексту дисертації.

Повнота викладу основного змісту дисертації в опублікованих працях у наукових фахових виданнях: У переліку опублікованих наукових праць за темою дисертації нараховується 8 найменувань опублікованих у вітчизняних виданнях, 17 – у закордонних виданнях, серед яких є такі поважні видання, як наприклад **Nature**, проте слід зазначити, що деякі з опублікованих праць, наприклад: **№ 3. Украинские фамилии как квазигенетические маркеры. Ассоциация с группами крови и гаплогруппами Y-хромосомы / М.Ю. Горпинченко, В.В. Буркова, О.М. Утевская, Л.А. Атраментова // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія: Біологія. – 2015. – Вип. 25. – С. 101–109.** – не мають стосунку до результатів досліджень, наведених в дисертації, а з іншого боку, в переліку опублікованих праць є джерела **№ 20 і № 21**, що опубліковані в одному й тому самому періодичному виданні: **Вестник Московского университета. Серия XXIII Антропология. – 2013. – № 2.**

Апробація результатів дисертації відбувалася на низці закордонних та вітчизняних конференцій.

Дискусійні положення і запитання.

1) Найбільш сильне несприйняття виникає від застосування термінів генофонд Y-хромосом, насправді йдеться лише про спектр та частоту зустрічальності гаплогруп і гаплотипів Y-хромосоми на якій крім селективно-нейтральних локусів, досліджуваних автором, є ще функціонально значущі гени деякі з яких можуть впливати навіть на репродуктивне здоров'я – фертильність. Тому в усіх випадках може йтися лише про спектр та частоту гаплогруп і гаплотипів, які, лише певним чином, віддзеркалюють склад та динаміку генофонду населення України.

2) Також не погоджуюся з терміном географія, який використовується автором, а також її співавторами з наукових установ Російської Федерації. У сіті існує абсолютно сталий термін геногеографія і навіть існує однойменне періодичне видання «Gene Geography» в якому, між іншим вперше у 1996 році і були опубліковані перші результати молекулярно-генетичних досліджень, проведених серед населення України.

3) В дисертаційній роботі зустрічається достатня кількість невдалих виразів та стилістичних помилок, особливо в авторефераті.

Загальна оцінка роботи і висновок. Вважаю, що дисертаційна робота Утевської Ольги Михайлівни «Генофонд українців за різними системами генетичних маркерів: походження і місце на європейському генетичному просторі» є завершеною науковою працею, у результаті виконання якої охарактеризовано генофонд українців за трьома системами генетичних маркерів: NRY, мтДНК і аутосомними локусами. Доведена, з одного боку, висока генетична мінливість української популяції, а з іншого, кластеризація певних регіональних популяцій із значущими популяційними генетичними відстанями між ними. Встановлено шляхи взаємообміну генофондів українців та населення прилеглих територій та, навіть, не граничних з Україною етнічних груп.

Враховуючи актуальність та обсяг проведених досліджень, наукову новизну одержаних результатів, обґрунтованість висновків, перспективи та практичного застосування, вважаю, що дисертаційна робота Утевської О.М. відповідає вимогам постанови КМ України від 24 липня 2013 року №567 "Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника", а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 03.00.15 – генетика.

Офіційний опонент

Завідувач відділу геноміки людини
Інституту молекулярної біології
і генетики НАН України
доктор біологічних наук, професор
24.03.2017 р.

Підпис *Л.А. Лівшиць*
посвідчується
Зав. кат. М. - Шайсєва

Л.А. Лівшиць

Л.А. Лівшиць

Зав. кат. М. - Шайсєва